

**Cardioactive bispidones and bispidines**

**Patent number:** DE2428792  
**Publication date:** 1976-01-02  
**Inventor:** BINNIG FRITZ DR; RASCHACK MANFRED DR RER  
NAT; TREIBER HANS JOERG DR RER NAT  
**Applicant:** KNOLL AG  
**Classification:**  
**- international:** **C07D471/08; C07D471/00;** (IPC1-7): C07D471/08;  
A61K31/395  
**- european:** C07D471/08  
**Application number:** DE19742428792 19740614  
**Priority number(s):** DE19742428792 19740614

**Also published as:**

US3962449 (A1)  
NL7506886 (A)  
JP51011791 (A)  
GB1445967 (A)  
FR2274300 (A1)

more >>

**Report a data error here**

Abstract not available for DE2428792

Abstract of corresponding document: **US3962449**

Cardioactive bispidones and bispidines of the formula WHEREIN R is =C=O or -CH<sub>2</sub>- and R' and R'' are alkyl mono- or di-substituted by phenyl, made by a Mannich reaction from formaldehyde, piperidones of the formula AND AMINES OF THE FORMULA R''-NH<sub>2</sub>.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

Best Available Copy

⑤

Int. Cl. 2:

C 07 D 471-08

⑯ BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

A 61 K 31-395



DT 24 28 792 A1

⑪

# Offenlegungsschrift 24 28 792

⑫

Aktenzeichen: P 24 28 792.1

⑬

Anmeldetag: 14. 6. 74

⑭

Offenlegungstag: 2. 1. 76

⑮

Unionspriorität:

⑰ ⑱ ⑲

—

①

Bezeichnung: Neue Antiarrhythmika

②

Anmelder: Knoll AG, Chemische Fabriken, 6700 Ludwigshafen

③

Erfinder: Binnig, Fritz, Dr., 6701 Fußgönheim; Raschack, Manfred, Dr.rer.nat.,  
6701 Dannstadt; Treiber, Hans Jörg, Dr.rer.nat., 6831 Brühl

DT 24 28 792 A1

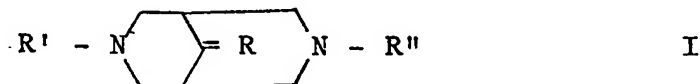


### Neue Antiarrhythmika

Die bislang in der Therapie eingesetzten Antiarrhythmika sind mit Nebenwirkungen, wie z.B. einem negativen Einfluss auf die Kontraktionskraft des Herzens, behaftet, so dass der Einsatz dieser Präparate nicht unproblematisch ist und ein genaues Abwägen der Risiken erfordert (vgl. z.B. Mürtz et al., Med. Mschr. 24, 239 - 245 (1970); Bleifeld et al., Dtsch. Med. Wschr. 96, 671 - 680 (1971)). Es ist daher wünschenswert, Antiarrhythmika zu entwickeln, welche einen grösseren Sicherheitsabstand zwischen antiarrhythmisch wirkender Dosis und negativ inotrop wirkender Dosis, d.h. eine grössere therapeutische Breite, aufweisen als z.B. die bekannten Substanzen Antazolin, Lidocain oder N-Propylajmalin.

Es wurde nun gefunden, dass bestimmte Bispidin- bzw. Bispidonderivate gut zur Behandlung von Beeinträchtigungen der Herzfunktion geeignet sind.

Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I





worin

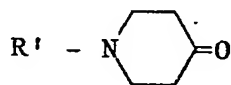
R = 0 oder  $\text{=H}_2$ ,

R' einen Alkylrest mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen, der durch den Phenylrest substituiert sein kann, und

R'' einen Alkylrest mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen, der durch 1 oder 2 Phenylreste substituiert sein kann,

wobei R' und R'' zusammen mindestens 6 C-Atome enthalten, bedeuten sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

Gegenstand der Erfindung ist weiter ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, welches darin besteht, dass man Verbindungen der allgemeinen Formel



worin R' die obengenannte Bedeutung hat, mit Formaldehyd und einem Amin der allgemeinen Formel



worin R'' dasselbe wie oben bedeutet,

nach Mannich umgesetzt und anschliessend gewünschtenfalls in dem erhaltenen Bispidon-Derivat die Ketogruppe reduziert oder eine gegebenenfalls enthaltene Benzylgruppe gegen einen anderen Rest R' bzw, R'' auswechselt.



Die Mannich-Reaktion kann in üblicher Weise vorgenommen werden. Als Lösungsmittel eignen sich z.B. Tetrahydrofuran, Chloroform, Methylenchlorid und besonders gut Methanol, Äthanol und Isopropanol. Als Säuren kommen für die Reaktion vorzugsweise Eisessig und Salzsäure in Frage. Der Formaldehyd kann auch als Paraformaldehyd in die Reaktion eingesetzt werden. Es ist zweckmässig, die Reaktion bei erhöhten Temperaturen vorzunehmen wie z.B. bei den Siedepunkten der verwendeten Lösungsmittel.

Falls in den erhaltenen Produkten R' oder R'' eine Benzylgruppe darstellt, kann diese z.B. durch katalytische Hydrierung abgespalten und das so erhaltene Amin mit einer Halogenverbindung R'-Hal bzw. R''-Hal, worin R' und R'' die oben angegebene Bedeutung haben und Hal ein Halogenatom, vorzugsweise ein Chloratom, bedeutet, umgesetzt. Die Umsetzung mit der Halogenverbindung erfolgt zweckmässig in Gegenwart eines Alkalimetallcarbonates in einem höher siedenden inerten Lösungsmittel wie Xylol oder Methylisobutylketon.

Als physiologisch verträgliche Säure kommen unter anderem in Betracht: Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Zitronensäure.

Der Nachweis der antiarrhythmischen Wirkung der neuen Verbindungen erfolgte tierexperimentell durch Bestimmung der funk-



tionellen Refraktärzeit des linken Herzvorhofes des Meerschweinchens mit Hilfe der gepaarten elektrischen Stimulation in Anlehnung an die Methode von Govier W.C., J. Pharmacol. Exp. Therap. 148, 100 - 105, (1965). In dieser Versuchsanordnung zeichnen sich die in der Therapie derzeit bereits eingesetzten zahlreichen Antiarrhythmika unterschiedlicher chemischer Struktur und differenten therapeutischen Angriffspunktes am Menschen sämtlich durch eine Verlängerung der funktionellen Refraktärperiode aus; die Methode erlaubt zusätzlich die Erfassung von Substanzwirkungen auf die Kontraktionskraft des Herzmuskels (Reuter und Heeg, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak. 268, 323 - 333, (1971); Zetler und Strubelt, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak. 271, 335 - 345, (1971)). Sie ist daher zum Auffinden von Substanzen mit grösserer therapeutischer Breite, d.h. mit grösserem Sicherheitsabstand zwischen antiarrhythmischen und negativ inotropen Wirkdosen, gut geeignet.

Für die Prüfung der Substanzen wurden jeweils zwischen 18 und 30 Einzelversuche durchgeführt. Für jede Substanz wurden mindestens 3 Dosierungen an jeweils 6 Herzvorhofpräparaten geprüft. Für die Dosiswirkungsbeziehungen wurden lineare Regressionsfunktionen berechnet (A. Lindner: Statistische Methoden, 3. Aufl., Birkhäuser Verlag, Basel (1969)), wobei die maximalen prozentualen Abweichungen vom Ausgangswert im Zeitraum bis 30 Minuten nach Zugabe der Prüfsubstanz zur Badflüssigkeit benutzt wurden.



CHEMISCHE FABRIKEN

Tabelle 1

I Antiarrhythmika	II Antiarrhythmische Wirkung (Refraktärzeitverlängerung)	III inotrope Wirkung (Kontraktionskraftsenkung)	IV therapeutische Breite (II : III)
N-Isopropyl-N'- $\beta$ -phenyläthylbispidin	ED <sub>25</sub> = 0,13	ED <sub>25</sub> = 0,26	2,0
N,N'-Dibenzylbispidin	ED <sub>25</sub> = 0,034	ED <sub>25</sub> = 0,07	2,0
Lidocain	ED <sub>25</sub> = 0,47	ED <sub>25</sub> = 0,48	1,0
N-n-Propylajmalin	ED <sub>25</sub> = 0,0037	ED <sub>25</sub> = 0,0015	0,4
Antazolin	ED <sub>25</sub> = 0,164	ED <sub>25</sub> = 0,094	0,6



In der Tabelle 1 sind in Spalte I zwei typische Vertreter der neuen Verbindungen und bekannte Antiarrhythmika aufgeführt. In der Spalte II ist die antiarrhythmische Wirkung, in Spalte III die inotrope Wirkung und in Spalte IV die therapeutische Breite der Verbindungen wiedergegeben. Die  $ED_{25}$  ist die Wirkdosis, die die Refraktärzeit um 25% verlängert bzw. die Kontraktionskraft um 25% senkt. Aus der Tabelle ergibt sich, dass die neuen Substanzen den bekannten Substanzen hinsichtlich des Sicherheitsabstandes zwischen der gewünschten rhythmusregularisierenden Wirkung und der unerwünschten Beeinträchtigung der Kontraktilität des Herzens deutlich überlegen sind.

Die antiarrhythmische Wirkung von Bispidinderivaten konnte auch bei experimentell hervorgerufenen Herzrhythmusstörungen am intakten Versuchstier bestätigt werden: Infundiert man Ratten kontinuierlich intravenös Aconitin, so zeigen sich im Elektrokardiogramm schwerwiegende Störungen der Herzschlagfolge wie Extrasystolen, ventrikuläre Tachykardien und Kammerflattern bzw. -flimmern, die schliesslich zum Tod der Versuchstiere führen. Durch Vorbehandlung mit z.B. N-Isopropyl-N'- $\beta$ -phenyläthylbispidin oder N,N'-Dibenzyl-bispidin lässt sich das Auftreten dieser bedrohlichen Herzrhythmusstörungen verhindern bzw. bei fortdauernder Aconitinzufuhr erheblich hinauszögern. Dieses experimentelle Arrhythmie-Modell ist mittels bereits klinisch er-





probter Standardtherapeutika auf seine Aussagekraft überprüft und gut zur tierexperimentellen Charakterisierung von Antiarrhythmika geeignet (Bianchi et al., *Arzneim.-Forsch.* 18, 845 - 850 (1968); Haas und Busch, *Arzneim.-Forsch.* 18, 401 - 407 (1968); Haas et al., *Arzneim.-Forsch.* 21, 1392 - 1399 (1971); Marmo, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 269, 231 - 247 (1971); Strubelt et al., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 271, 346 - 360 (1971)).

Die Tabelle 2 zeigt das Ergebnis dieser Prüfung. Die ED<sub>25</sub> bzw. ED<sub>50</sub> sind die intravenösen Dosen in mg/kg, die eine Erhöhung der bis zum Auftreten von Extrasystolen, ventrikulärer Tachykardie und Kammerflattern zu applizierbaren Akonitin-Dosen gegenüber der Akonitin-Kontrolle um 25 bzw. 50% ermöglichen.



Tabelle 2

	N,N'-Dibenzyl-bispidin	N-Isopropyl-N'- $\beta$ -phenyläthyl-bispidin	Sparte in
Extrasystolen	ED <sub>25</sub>	ca. 1,8	+
	ED <sub>50</sub>	ca. 2,3	+
Ventrikuläre Tachykardie	ED <sub>25</sub>	1,41	4,43
	ED <sub>50</sub>	2,13	9,55
Kammerflattern	ED <sub>25</sub>	1,7	+
	ED <sub>50</sub>	2,47	+

+ ) keine signifikante Wirkung erzielbar



Auch hier zeigt sich die überlegene Wirkung der neuen Substanzen nach intravenöser Gabe. Darüber hinaus sind die neuen Antiarrhythmika auch nach oraler Gabe hochwirksam.

Die neuen Verbindungen können oral, intravenös und intramuskulär verabfolgt werden. Die Dosis liegt bei etwa 1 - 10 mg/kg und Tag bei oraler Gabe und bei etwa 0,05 - 1,0 mg/kg und Tag nach intravenöser oder intramuskulärer Gabe. Zur Applikation eignen sich z.B. Tabletten, Dragées und Lösungen.



B e i s p i e l 1

N,N'-Dibenzyl-bispidon

In einem 4 Liter-Dreihalskolben wurden 63 g Paraformaldehyd in einer Mischung aus 1000 ml Methanol, 107 g Benzylamin und 62 g Eisessig suspendiert. Diese Mischung wurde unter Rückfluss zum Sieden erhitzt und im Verlauf von 0,5 Stunden unter Rühren eine Lösung von 189 g N-Benzylpiperidon-4 und 60 g Eisessig in 700 ml Methanol zugetropft. Nach weiteren 3 Stunden wurde das Lösungsmittel vollständig abdestilliert. Der Destillationsrückstand wurde mit einer Lösung von 126 g Kaliumhydroxid in 140 ml Wasser stark alkalisch gemacht, anschliessend wurden die organischen Bestandteile mit Methylenchlorid extrahiert. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde im Vakuum destilliert. Das erhaltene Destillat (292 g) wurde erneut destilliert, wobei bei 185°C/0,15 Torr 190 g ( $\hat{=}$  60% der Theorie) analysenreines N,N'-Dibenzylbispidon erhalten wurde, das beim Stehen erstarrt und aus niedrigsiedendem Petroläther umkristallisiert wurde. Fp. 70 - 71°C.

B e i s p i e l 2

N,N'-Dibenzylbispidin

In einem 1 Liter-Dreihalskolben wurden 95 g N,N'-Dibenzylbispidon und 98 g Kaliumhydroxid in 650 ml Triäthylenglykol vorgelegt. Nachdem unter Rühren langsam 65 g 80 % Hydrazin-



hydrat zugetropft worden waren, wurde langsam aufgeheizt und 3 Stunden unter Rückfluss am Sieden gehalten. Anschließend wurden flüchtige Bestandteile abdestilliert, bis die Innentemperatur auf 220°C gestiegen war. Nach dem Abkühlen wurde sowohl das Destillat als auch der mit 600 ml Wasser verdünnte Rückstand gut mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat und Abdampfen des Äthers wurde im Vakuum destilliert, wobei bei 178 - 183°C/0,35 Torr 68,5 g ( $\cong$  75,5 % der Theorie) analysenreines N,N'-Dibenzylbispidin übergangen.

Das Hydrochlorid schmilzt bei 84 - 86°C (aus Isopropanol).



Analog Beispiel 1 wurden hergestellt:

Bispidone:

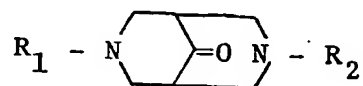


Tabelle 3

$R_1$	$R_2$	Ausbeute (% der Theorie)	Siedepunkt °C/Torr	Schmelz- punkt
CH <sub>3</sub>	n-Hexyl	58,9	92-95/0,1	
CH <sub>3</sub>	Benzyl	32,1	127-135/0,1	63
CH <sub>3</sub>	β-Phenyl- äthyl	15,2	148-151/0,1	72
Isopropyl	β-Phenyl- äthyl	47,5		81-83
Phenyl- äthyl	Phenyl- äthyl	24,4	185-210/0,08	



Analog Beispiel 2 wurden hergestellt:

Bispidine:



Tabelle 4

$R_1$	$R_2$	Ausbeute (% der Theorie)	Siedepunkt °C/Torr
$\text{CH}_3$	n-Hexyl	59,5	148/15
$\text{CH}_3$	Benzyl	73,2	107-108/0,5
Isopropyl	$\beta$ -Phenyl- äthyl	23,3	121/0,12
Phenyl- äthyl	Phenyl- äthyl	32,7	157-165/0,01



B e i s p i e l 3

N-Diphenylmethyl-N'-methyl-bispidin

14 g (0,1 Mol) N-Methylbispidin, das durch entbenzylierende Hydrierung mittels Pd-C-Katalysator aus N-Benzyl-N'-methylbispidin (vgl. Tabelle 4 Substanz 2) hergestellt wurde, wurde mit 24,7 g (0,1 Mol) Benzhydrylbromid und 13,8 g (0,1 Mol) Kaliumcarbonat in 250 ml Methylisobutylketon 24 Stunden unter Rühren zum Sieden unter Rückfluss erhitzt. Der abgekühlte Reaktionsansatz wurde mit Wasser versetzt, die organische Phase abgetrennt, diese mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde im Hochvakuum destilliert. Das erstarrende Öl kann anschliessend aus Diisopropyläther umkristallisiert werden.

Kp. 150-155/0,01 Torr

Fp. 66°C

Ausbeute: 24,8 g (81% der Theorie)

B e i s p i e l 4

N-(4,4-Diphenylbutyl)-N'-methyl-bispidin

14 g (0,1 Mol) N-Methylbispidin wurden mit 24,5 g (0,1 Mol) 4,4-Diphenylbutylchlorid und 13,8 g (0,1 Mol) Kaliumcarbonat in 250 ml Xylol 5 Stunden unter Rühren zum Sieden unter Rückfluss erhitzt. Der abgekühlte Reaktionsansatz wurde mit Wasser versetzt, die Lösungsmittelphase abgetrennt, mit wasser-





freiem Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand im Vakuum destilliert.

Kp. 190°/0,2 Torr

Ausbeute: 22,9 g (66% der Theorie)

#### B e i s p i e l 5

Auf einer Tablettenpresse werden in üblicher Weise Tabletten folgender Zusammensetzung gepresst:

N,N'-Dibenzyl-bispidin	50,00 mg
Maisstärke	120,00 mg
Talkum	25,20 mg
Aerosil	1,50 mg
Cetylalkohol	3,00 mg
Myristylalkohol	0,30 mg
	<hr/>
	200,00 mg

#### B e i s p i e l 6

10 g N-Isopropyl-N'- $\beta$ -phenyläthyl-bispidin werden in 5000 ml Wasser unter Zusatz von NaCl und einer äquimolekularen Menge Essigsäure gelöst, so dass eine blutisotonische Lösung entsteht. Jeweils 5 ml der Lösung werden in Ampullen gefüllt und sterilisiert.

Dr. WK/bu/2



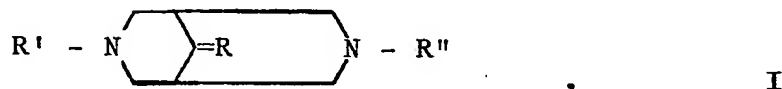
16

Patent- und Lizenz-Abteilung  
P 156

Ludwigshafen am Rhein,  
den 12. Juni 1974

# P a t e n t a n s p r ü c h e

- 1.) Verbindungen der allgemeinen Formel I



worin

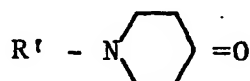
R = 0 oder =H<sub>2</sub>,

R' einen Alkylrest mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen, der durch den Phenylrest substituiert sein kann, und

R'' einen Alkylrest mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen, der durch 1 oder 2 Phenylreste substituiert sein kann,

wobei R' und R'' zusammen mindestens 6 C-Atome enthalten, bedeuten sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

- 2.) Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der allgemeinen Formel

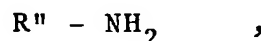


509881/1062



17

worin R' die obengenannte Bedeutung hat, mit Formaldehyd.  
und einem Amin der allgemeinen Formel



worin R'' dasselbe wie oben bedeutet,

nach Mannich umgesetzt und anschliessend gewünschtenfalls in dem erhaltenen Bispidon-Derivat die Ketogruppe reduziert oder eine gegebenenfalls enthaltene Benzylgruppe gegen einen anderen Rest R' bzw. R'' auswechselt und gegebenenfalls die so erhaltenen Verbindungen in ihre Salze mit physiologisch verträglichen Säuren überführt.

- 3.) Arzneimittel enthaltend eine Verbindung gemäss Anspruch 1.
- 4.) N,N'-Dibenzyl-bispidon
- 5.) N-Methyl-N'-n-hexyl-bispidon
- 6.) N-Methyl-N'-benzyl-bispidon
- 7.) N-Methyl-N'-β-phenyläthyl-bispidon
- 8.) N-Isopropyl-N'-β-phenyläthyl-bispidon
- 9.) N,N'-Di-phenyläthyl-bispidon
- 10.) N,N'-Dibenzyl-bispidin
- 11.) N-Methyl-N'-n-hexyl-bispidin
- 12.) N-Methyl-N'-benzyl-bispidin
- 13.) N-Isopropyl-N'-β-phenyläthyl-bispidin
- 14.) N,N'-Di-phenyläthyl-bispidin

*R*

- 15.) N-Diphenylmethyl-N'-methyl-bispidin  
16.) N-(4,4-Diphenylbutyl)-N'-methyl-bispidin .

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**